



Sociedad Española
de Reumatología -
Colegio Mexicano
de Reumatología

Reumatología Clínica

www.reumatologiaclinica.org



Original

Revisión sistemática del uso de metotrexato por vía parenteral en enfermedades reumáticas



Teresa Otón^{a,*}, Loreto Carmona^a, Estíbaliz Loza^a, María Piedad Rosario^b y Jose Luis Andreu^c

^a Instituto de Salud Musculoesquelética (InMusc), Madrid, España

^b AETSA. Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía. Fundación Pública Andaluza Progreso y Salud, España

^c Hospital Universitario Puerta de Hierro-Majadahonda, Madrid, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 21 de septiembre de 2020

Aceptado el 12 de noviembre de 2020

On-line el 2 de marzo de 2021

Palabras clave:

Metotrexato

Eficacia

ECA

Parenteral

Revisión sistemática

R E S U M E N

Objetivo: Analizar la eficacia, adherencia, satisfacción del paciente, seguridad, farmacodinámica y costo-efectividad del metotrexato (MTX) parenteral en pacientes con enfermedades reumáticas.

Métodos: Se llevó a cabo una revisión sistemática basada en una estrategia de búsqueda en Medline, Embase y Cochrane Library (inicio-06/2019). Se identificaron estudios que incluyeran pacientes adultos con enfermedades reumáticas en tratamiento con MTX parenteral y que analizaran datos de eficacia, adherencia, satisfacción, seguridad, farmacocinética o costo-efectividad. En cuanto a los diseños se permitieron revisiones sistemáticas, ensayos clínicos o estudios observacionales, incluyendo transversales y estudios con muestras pequeñas si eran estudios de farmacocinética.

Resultados: De 4.160 artículos identificados, se incluyeron finalmente 80. El MTX parenteral parece útil de manera general y en especial en aquellos pacientes con respuesta insuficiente a MTX oral. La vía parenteral no parece aumentar la tasa ni la gravedad de los eventos adversos con respecto a la oral y podría reducir costes en aquellos pacientes con respuesta inadecuada a MTX oral. La adherencia y satisfacción se ven favorecidas por programas de entrenamiento en la vía parenteral. Los resultados en enfermedades reumáticas distintas a la artritis reumatoide (AR) son muy escasos y no permiten obtener datos concluyentes.

Conclusiones: El MTX por vía parenteral podría ser una alternativa al uso de MTX oral, por su perfil de eficacia, seguridad, adherencia, satisfacción y resultados fármaco-económicos, especialmente en pacientes con AR.

© 2020 Elsevier España, S.L.U. y

Sociedad Española de Reumatología y Colegio Mexicano de Reumatología. Todos los derechos reservados.

Use of Parenteral Methotrexate in Rheumatic Diseases: A Systematic Review

A B S T R A C T

Objective: To analyse the efficacy, adherence, patient satisfaction, safety, pharmacodynamics and cost-effectiveness of parenteral methotrexate (MTX) in patients with rheumatic diseases.

Methods: A systematic review of literature was carried out in Medline, Embase and Cochrane Central from the beginning until June 2019. Studies including adult patients with rheumatic diseases being treated with parenteral MTX were identified and data on efficacy, adherence, satisfaction, safety, pharmacokinetics, and cost-effectiveness analysed. As for the designs, systematic reviews, clinical trials, or observational studies were permitted, including cross-sectional and small-sample studies if they were pharmacokinetic studies.

Keywords:

Methotrexate

Efficacy

RCT

Parenteral

Systematic review

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: teresa.oton@inmusc.eu (T. Otón).

Results: Out of 4160 identified articles, 80 articles were finally included. The efficacy profile of parenteral MTX seems useful in general and in those patients with insufficient response to oral MTX. The parenteral route does not seem to increase the rate or severity of adverse events due to the use of MTX. The use of parenteral MTX is an appropriate way to reduce costs in patients with inadequate response to oral MTX. Adherence and satisfaction are favoured by training programmes in the use of the parenteral route. The results in rheumatic diseases other than rheumatoid arthritis (RA) are very scarce and do not enable obtaining conclusive data.

Conclusions: Parenteral MTX can be an alternative to the use of oral MTX, due to its profile of efficacy, safety, adherence and pharmaco-economic results, especially in those patients with RA.

© 2020 Elsevier España, S.L.U. and Sociedad Española de Reumatología y Colegio Mexicano de Reumatología. All rights reserved.

Introducción

En la actualidad, el metotrexato (MTX) es el fármaco antirreumático modificador de la enfermedad (FAME) más utilizado en reumatología por su efectividad para el control sintomático, el retraso en el daño articular, su bajo coste y su buen perfil de seguridad.

El MTX es un análogo estructural del ácido fólico que actúa inhibiendo competitivamente la enzima dihidrofolato reductasa (DHFR), la cual participa en la formación del ácido fólico, que es necesario para la formación del nucleósido timidina, requerido para la síntesis de ADN, ARN, timidilatos y proteínas¹. Teniendo en cuenta esto, cabe esperar que se distribuya fundamentalmente en órganos con altos niveles de DHFR (pulmón, hígado, riñón y tubo digestivo) y con alto recambio celular (piel, células germinales y tumorales), de lo que derivan sus indicaciones y sus principales efectos secundarios. El MTX actúa inhibiendo parcialmente el sistema inmunitario y reduciendo la inflamación articular autoinmunitaria a largo plazo².

A pesar de que su perfil de seguridad está bien establecido y es favorable, un número elevado de pacientes pueden presentar intolerancia gastrointestinal, especialmente al aumentar su dosis, lo que puede limitar la eficacia e incluso su uso³. Existe, además, una falta de adherencia variable a MTX, probablemente multifactorial (acontecimientos adversos, falta de adherencia a medicaciones crónicas, etc.) que en algunos estudios puede llegar hasta el 30-40% de los pacientes^{4,5}.

La administración parenteral de MTX puede ser una alternativa útil en muchos de estos pacientes. El objetivo de esta revisión sistemática es establecer, en base a la mejor evidencia disponible, el perfil de uso, adherencia, seguridad, satisfacción, farmacocinética y análisis fármaco-económico del MTX parenteral en pacientes con enfermedades reumáticas.

Material y métodos

Se llevó a cabo una revisión sistemática. Para ello se seleccionaron estudios que incluyesen 1) pacientes adultos con enfermedades reumáticas, 2) en tratamiento con MTX parenteral, independientemente de la vía de administración, y que 3) analizaran datos de eficacia, seguridad, adherencia, satisfacción, farmacocinética o costo-efectividad. En cuanto a los diseños, se aceptaron estudios con los siguientes diseños: revisiones sistemáticas, ensayos clínicos o estudios observacionales con muestras pequeñas siempre que fuesen de farmacocinética. Se excluyeron estudios en animales y de ciencia básica.

Estrategia de búsqueda

Las estrategias de búsqueda fueron generadas por una experta documentalista (MPR) con términos *MeSH* y texto libre en las siguientes bases de datos bibliográficas: Medline (vía OVID),

Embase y Cochrane Library, todas ellas desde su inicio hasta junio de 2019. Como límites se utilizaron artículos en humanos y en inglés o español. Posteriormente, se realizó una búsqueda manual secundaria de la bibliografía de los artículos finalmente incluidos.

El **anexo 1** muestra la estrategia de búsqueda en Medline. Sobre esta, se generaron las de Embase y Cochrane. Todas las citas resultantes de las búsquedas se introdujeron en bibliotecas de EndNote® para facilitar su gestión.

Selección de artículos, recogida de datos y evaluación de sesgos

Dos revisoras, reumatólogas y con amplia experiencia en revisiones sistemáticas (TO, EL), cribaron de forma independiente los artículos resultantes de la estrategia de búsqueda en las diferentes bases de datos bibliográficas. En caso de discrepancia, se recurrió a una tercera investigadora (LC). El resultado de la búsqueda primeramente se depuró por título y abstract o por artículo completo en caso de que no tuviera resumen, mediante sesiones de 60 min de duración máxima. Tras este proceso, se recuperó el texto completo de los artículos seleccionados y se analizaron en detalle. Los artículos recuperados se clasificaron en función de los temas de interés que cubrían (eficacia, seguridad, adherencia, satisfacción, etc.) y se recogió la información directamente en tablas preparadas al efecto. Para realizar de manera homogénea una evaluación de los estudios se utilizaron las guías del centro Oxford para Medicina Basada en la Evidencia, asignándose un nivel de evidencia a cada estudio en función de la pregunta que contestaba⁶.

Resultados

La **figura 1** muestra el diagrama de flujo del proceso de selección de los artículos. De los 4.160 inicialmente capturados por las búsquedas, y tras eliminación de duplicados y selección por título y abstract y lectura completa, se incluyeron 80 artículos (los artículos con lectura completa y excluidos se pueden consultar en el **anexo 1**). De estos artículos, 72 incluían pacientes con artritis reumatoide (AR), 6 con espondiloartritis (EspA), 3 con enfermedades autoinmunes sistémicas y uno de enfermedad por depósito de pirofosfato.

En la **tabla 1** se presentan los datos descriptivos de los artículos incluidos y en la **tabla 2** se detallan sus resultados, en función de los temas de interés. A continuación, se presenta la síntesis por preguntas y enfermedades reumáticas.

Eficacia clínica de la vía parenteral

Aunque la mayoría de los estudios incluidos evalúan la eficacia de MTX parenteral, la mayor parte de los mismos no tiene un grupo comparador. Además, al incluirse estudios antiguos, las variables de eficacia que se utilizan actualmente, como la remisión o la respuesta EULAR, solo pudieron encontrarse en los estudios más recientes. Los dominios evaluados incluyen datos sobre actividad (incluyendo la remisión), daño estructural, dolor, rigidez, función, fatiga, fuerza

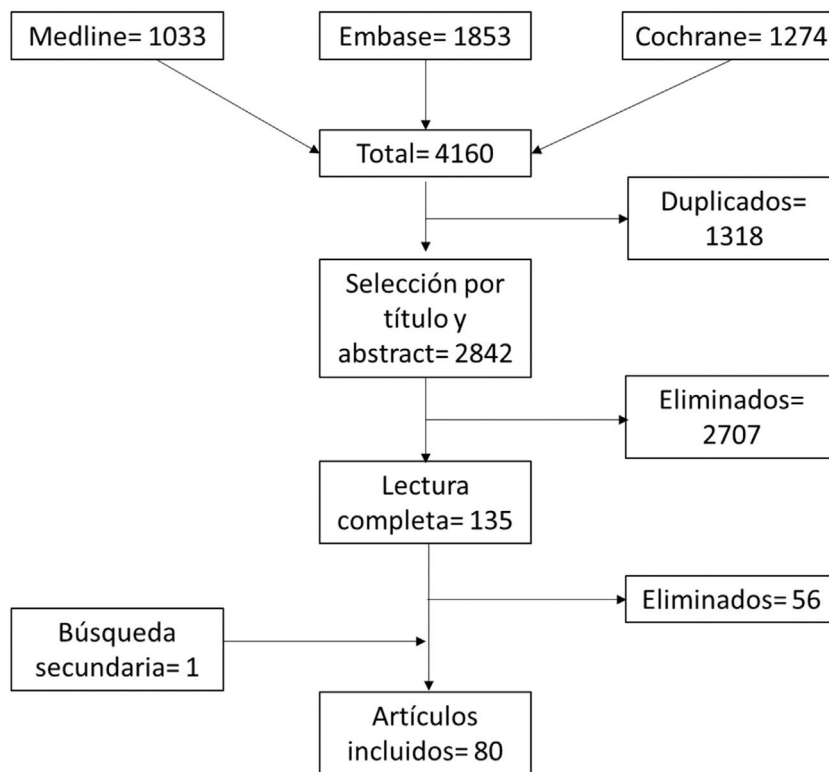


Figura 1. Diagrama de flujo de los artículos incluidos.

en las manos, valoraciones globales de médico y paciente, calidad de vida, reactantes de fase aguda, consumo de corticoides y, como posible variable de eficacia, el ahorro /retraso en la prescripción de terapias biológicas, la supervivencia del MTX y los cambios terapéuticos.

Artritis reumatoide

La evidencia más robusta vendría de ensayos clínicos aleatorizados (ECA) con grupo comparador paralelo. En el ECA de Braun et al.¹⁵, al comparar la eficacia de MTX vo con el MTX sc a las mismas dosis durante un período de 6 meses en AR *naïve* a MTX, en su mayoría de inicio, encontraron superioridad estadísticamente significativa de la formulación sc en los índices de respuesta compuestos ACR20 y 70, sin diferencias en el ACR50, aunque el porcentaje fue mayor con la formulación subcutánea, y en la reducción del número de articulaciones tumefactas, pero no en la de articulaciones dolorosas. No se alcanzaron tampoco diferencias en el HAQ, y en cuanto al índice de actividad DAS28, a los 6 meses en el grupo de MTX sc fue de 3,3 vs. 3,7 en el MTX vo (valor p no mostrado). Por otro lado, en el subgrupo de pacientes que fracasaron con la formulación oral y cambiaron a sc a la semana 16, el 30% alcanzó el ACR20 a los 6 meses.

Siguiendo con los ECA, en el estudio de Islam et al.⁴⁸ de 6 meses de duración, se aleatorizaron pacientes refractarios a MTX vo a aumentar la dosis oral o a MTX sc. Al comparar ambas formulaciones, de nuevo para muchas de las variables, la formulación sc fue significativamente superior a la vo, en concreto para el ACR20 y 50 pero no el 70, aunque el porcentaje fue mayor con el sc (11% vs. 9%), número de articulaciones dolorosas (NAD), valoración global del médico (VGM), HAQ, y velocidad de sedimentación globular (VSG), pero no hubo diferencias en el dolor, la valoración global del paciente (VGP) y la rigidez matutina.

En otros ECA y en los estudios observacionales incluidos, la comparación entre formulaciones del MTX es secuencial y no en grupos paralelos. Aquí se encuentra que, tanto en pacientes que cambian el

MTX vo por ineficacia como por toxicidad, se puede conseguir respuesta terapéutica, con distintas magnitudes del efecto. La mayoría de los seguimientos no son demasiado prolongados (varios meses; puntualmente hay datos de hasta 3 años), aunque se empiezan a comunicar datos que indican que la eficacia del fármaco se puede mantener más a largo plazo⁴².

Cabe destacar un análisis de subgrupos en el estudio de Gridneva y Muraviev en 2016³⁶, que comparó el efecto del MTX por vía sc en función del índice de masa corporal ($\leq 25 \text{ kg/m}^2$ frente a mayor), observando un mayor porcentaje de mejoría en los pacientes con menor índice de masa corporal.

Espondiloartritis (EspA)

Solo uno de los trabajos realizados en EspA estudió, y de manera indirecta, la eficacia del MTX sc. El estudio de Burbage et al., de 2001¹⁷, incluía datos de varias enfermedades reumáticas, entre ellas, 4 pacientes con EspA. Se evaluó la eficacia mediante los reactantes de fase aguda. De este modo se observó que, en los pacientes con mala tolerancia a la vo, el cambio a la vía parenteral se asociaba a mejoría en estos parámetros.

Otras enfermedades

De manera casi anecdótica se encontraron en estudios que incluían otras enfermedades. En un estudio en lupus eritematoso sistémico con 2 pacientes (LES)¹⁷ y otro en polimiositis con un solo paciente⁶⁷, la efectividad se evaluó analizando la disminución del valor de PCR, dato que fue conseguido en ambas patologías. Ambos trabajos son, además, de baja calidad. También se encontró un estudio donde se analizaba la eficacia del MTX sc en el tratamiento de la enfermedad por depósito de pirofosfato cálcico ($n = 26$)²⁸, sin obtenerse un claro resultado a favor del grupo de tratamiento frente a placebo.

Tabla 1
Tabla de evidencia

#	Estudio	Duración	Población	Vía	Comparación (Antes --> después)	Dosis media (mg/s)	Ác. fólico	Otros tto	Variables respuesta	Calidad
1	Ahmed 2010 ⁷ EC	24 s	-AR	sc	sc vs. oral	2 mg/s con dosis ascend	-	-	-Eficacia	3b
2	Arthur 1999 ⁸ O, R	-	-n:AR= 33; APs= 4 -68% ♀ -edad 49 -durac enf 5	im	vo--> im	20 mg/s ^a	-	-	-Adhrec -Satisfc -Seg	2c
3	Bakker 2010 ⁹ ECA	3 m	-n: AR= 151 -77%♀ -edad 54	sc	vo--> sc--> + ciclos	Máx 30 mg/s	0,5 mg/d	-AINE	-Eficacia	2b
4	Branco 2016 ¹⁰ O, R	7 a	-n: AR= 50 -87% ♀ -edad 55 -durac enf 11 a	sc	vo--> sc	18,3 mg/s ^b	-	-FAME -Biolog	-Eficacia -Seg	3b
5	Bharadwaj 2007 ¹¹ O, R	12 m	-n: AR= 32 -edad 61 -durac enf 4 a	sc	vo--> sc	7,5-25 mg/s	15 mg/s	-	-Eficacia -Seg	3b-4
6	Bianchi 2018 ¹² EC abierto	12 s	-n: AR= 10 -70% ♀ -edad 58	sc		50 mg/s (durante 4 s, seguido de 25 mg /4 s; y 15 mg /4s)	12 mg/s	-	-Eficacia -Seg	3a
7	Bingham 2003 ¹³ O, P	24 s	-n: AR= 33 -edad 51	im	vo--> im	Máx 25 mg/s	5 mg/d × 6 d/s	-FAME -Cortic	-Eficacia -Seg	3b-4
8	Borman 2014 ¹⁴ O, R	3 m	-n: AR= 80 -edad 54 -durac enf 122 m	sc	vo--> sc	16,5 mg/s	-	-Cortic -AINE	-Eficacia -Seg	3a
9	Braun 2008 ¹⁵ ECA	6 m	-n: AR= 384 -79% ♀ -edad 58 -durac enf 2,5 m	sc	-vo--> sc -sc--> vo	15-20 mg/s ^b	5 mg/d	-Cortic -AINE	-Eficacia -Seg	1b
10	Brooks 1990 ¹⁶ O, P	1 s	-n: AR= 5 -60% ♀ -edad 45-75	im/sc	vo-->im-->sc	24,5 mg/s			-FarmacoK	4
11	Burbage 2001 ¹⁷ O, R	9 m	-n: AR= 24; SpA= 4; LES= 2	im	vo--> im	10-15 mg/s	-		-Eficacia -Satisfc -Seg	3b-4
12	Calasan 2013 ¹⁸ T	-	-n: AR= 249; APs= 42 -62,2% -edad 59,4	sc	vo vs. sc	20,0 mg/s		-AINE -IBP -Cortis -FAME	-Seg	2b
13	Capone 2000 ¹⁹ O, P	8 s	-n: AR= 29 -72,4%♀	im	-	7,5 mg	-	-Corti -Paracetamol	-FarmcoK	3b
14	Carpentier.1998 ²⁰ EC, cruzado	6 m	-n: AR= 23 -69,5% ♀ -edad 61	im	vo (antes de iniciar el estudio)	10,7 mg	6 d/sem	-Corti -AINE	-FarmacoK	2b
15	Chichasova 2018 ²¹ O, P	36 m	-n: AR= 74 -edad 45,2 -durac enf 5,2 m	sc		15 mg/s	5-10 mg/s	-AINE	-Eficacia -Seg	2b

Tabla 1 (continuación)

#	Estudio	Duración	Población	Vía	Comparación (Antes --> después)	Dosis media (mg/s)	Ác. fólico	Otros tto	Variables respuesta	Calidad
16	Crespo 2014 ²² F-E	5 a	Cohorte imaginaria -78,9% ♀ -edad 56	sc	sc vs. vo				-Econ	2a
17	Curtis 2016 ²³ O, P	12 m	-n: AR = 979 -91% ♀ -edad 48	sc	MTX sc vs. MTX vo vs. biolg				-Seg	3b
18	De Groot 1997 ²⁴ O, P	-	-n: GW = 17 -47% ♀ -edad 46	iv	-	1,7-7,5 mg/día		-Cortic	-Eficacia	3b-4
19	Demary ²⁵ 2014 ECA	6 m	-n: AR = 111 -73% ♀ -edad 54 -durac enf 3	sc	sc--> sc ^c sc--> sc Educ al pac	15-20 mg/s	-1/s	-FAME -AINE	-Satisfc -Seg	2a
20	Dhaon 2013 ²⁶ EC	24 s	-n: AR = 66	sc	1) 7,5 mg/ 2 o 3 veces en s 2) 15-22,5 mg/oral 3) 15-22,5 mg/parenteral	15-22,5	-	-	-Eficacia -Seg	2b
21	Dhaon 2017 ²⁷ O, P	24 s	-n: AR = 135 -80% ♀ -edad 40 -durac enf 67 m	im	vo/2 o 3 veces /s vo/dosis única im	15-20 mg/s		-HCQ	-Eficacia -Seg	2a
22	Finckh 2014 ²⁸ ECA, cruzado	3 m	-n: CPPD = 26 -56% ♀ -edad 62	sc	sc PBO	15 mg/s	5-10 mg/s	-Analg	-Eficacia -Seg	3a
23	Fitzpatrick 2011 ²⁹ F-E	-	-NICE	sc					-Econ	3a
24	Fitzpatrick 2011 ³⁰ F-E	-	Costes en Gran Bretaña	sc					-Econ	3a
25	Flipo 2018 ³¹ O, P	6 m	-n: AR = 466 -edad 59 -durac enf: 6,5 a	sc	sc (con uso previo de vo) sc	15,1 mg			-Adherec	3a
26	Freundlich 2014 ³² O, P	8 s	-n: AR = 101 -79,2% ♀ -edad 60 -durac enf 13 a	sc	vo--> sc	1/25 mg/s	-		-Satisfc -Seg	2a-b
27	Godfrey 1998 ³³ O, P	36 m	n: AR = 62 -66% ♀ -edad 58 -durac enf 153 s	im		10,4 mg	-	-AINE	Farmacok	2b
28	Gottheil 2016 ³⁴	3 a	-n: AR = 1.214 -71,3% ♀ -edad 54 -durac enf 5,5 m	sc	MTX vo vs. MTX sc vs. terapia combinada				-Eficacia	4
29	Gridneva 2015 ³⁵ O, P		-n: AR = 237	sc		10 --> 20-30 mg/s	-	-	-Seg -Satisfc	3b
30	Gridneva 2016 ³⁶ ECA	12 m	-n: AR = 47 -38% ♀ -edad 51 -durac enf 4,2 m	sc	sc	Máx 30 mg/s			-Eficacia	1b
31	Gridneva 2018 ³⁷ O, P	1 a	-n: AR = 106	sc		10-15 mg/s (max 30 mg)			Seg	3b

Tabla 1 (continuación)

#	Estudio	Duración	Población	Vía	Comparación (Antes --> después)	Dosis media (mg/s)	Ác. fólico	Otros tto	Variables respuesta	Calidad
32	Griffin 2004 ³⁸ O, R	6 m	-n: AR = 22	sc/im	vo--> sc/im	17,5 mg/s			-Eficacia	4
33	Haibel 2007 ³⁹ EC, abierto	16 s	-n: EA = 20 -20% ♀ -edad 40 -durac enf 14 a	sc		15 mg/s (4 s)--> 20 mg/s (12 s)		-Cortic -AINE -FAME	-Eficacia -Seg	2b
34	Hameed 2010 ⁴⁰ O, R	3 m	-n: AR = 103 -71% ♀ -edad 55	sc	vo --> sc	15 mg/s	-		-Eficacia	4
35	Hamilton 1997 ⁴¹ O, P	18 m	-n: AR = 21 -67% ♀ -edad 54	im	vo--> sc; MTX vo vs. MTX im			-Cortic -AINE	-FarmacoK	3b
36	Hammond 2015 ⁴² O, R	8 a	-n: AR = 49 -edad media 61	sc/vo	MTX vo vs. MTX sc		5-15 mg/s		-Eficacia	4
37	Harris 2018 ⁴³ O, R	-	-n: AR = 7.017 -9,3% ♀ -edad 54 -durac enf 5,2 m						-Eficacia -Seg	3a
38	Hattesoehl 2018 ⁴⁴ O, R	12 s	-n: 478 (AR = 39,3%; APs = 23,4%; Ps = 23,4) -57,1% ♀	sc	sc vs. autoinyector				Satisfc	3b
39	Hazlewood 2016 ⁴⁵ O, P	12 m	-n: AR = 714 -75,1% ♀ -edad media 54 -durac enf 5,2 m	sc	MTX vo vs. MTX sc	22,3 mg/s	-	-Cortic -FAME	-Eficacia -Seg	2a
40	Hoekstra 2004 ⁴⁶ O, P	2 s	-n: AR = 15 -73% ♀ -durac enf 7 a	sc	vo --> sc			-FAME -Cortic	-FarmacoK	3b
41	Huber 2006 ⁴⁷ O, R	11 m	-n: LE cutáneo = 15	sc	(previamente MTX iv)	7,5-20 mg/s	5 mg 2 d/s	-HCQ -Cortis	-Eficacia	3b-4
42	Islam 2013 ⁴⁸ ECA	6 m	-n: AR = 92 -74% ♀ -edad 44 -durac enf 4 a	sc	vo (escalando dosis) --> sc		-	-Analg -IBP	-Eficacia -Seg	2c
43	Jundt 1993 ⁴⁹ O, P	4 s	-n: AR = 12 -58% ♀ -edad 58	sc/im	vo vo--> im vo--> sc		-		-FarmacoK	3b-4
44	Katz 2015 ⁵⁰ ECA	6 m	-n: AR = 29 -62% ♀ -edad 49	sc	-Educación estándar -Video		-		-Satisfac	3a
45	Lafforgue 1995 ⁵¹ O, P	6 m	-n: AR = 46 -63% ♀ -edad 50 -durac enf 6 a	im	im	11 mg/sem		-FAME -Analg -AINE	-Eficacia -FarmacoK -Seg	3a
46	Lambert 2004 ⁵² ECA	22 s	-n: AR = 64 -81% ♀ -durac enf 9 a	im	vo--> im		5 mg/s		-Eficacia -Seg	1b
47	Lee 2016 ⁵³ O, P	1 a	-n: AR = 35.640	sc	vo vo--> biolog vo--> sc vo--> sc-->Biolog		-		-Econ	3b

Tabla 1 (continuación)

#	Estudio	Duración	Población	Vía	Comparación (Antes --> después)	Dosis media (mg/s)	Ác. fólico	Otros tto	Variables respuesta	Calidad
48	Linde 2006 ⁵⁴ O, R	> 2 a	-n: AR = 212 -71% ♀ -edad 51 -durac enf 8 a	im	vo--> im	20 mg/s			-Adherec -Eficacia	3a
49	Luchikhina 2016 ⁵⁵ O, P	24 m	-n: AR = 191 -82% ♀	sc	sc (2 veloc escalada)				-Eficacia	3b
50	Mainman 2010 ⁵⁶ C-C	6 m	-n: AR = 156 -75% ♀ -edad 54	sc	MTX sc vs. MTX vo		5-30 mg/s	-AINE -Cortic	-Eficacia -Econ	3a
51	Michaels 1982 ⁵⁷ O, P	< 2 m	-n: AR = 14	iv	iv			-AINE -Cortic	-Eficacia -Seg	4
52	Michaud 2016 ⁵⁸ O, R	17 a	-n: AR = 22.621 -79% ♀ -edad 59 -durac enf 14 a	sc	MTX sc vs. MTX vo			-FAME	-Eficacia	3
53	Moitra 2005 ⁵⁹ O, R	-	-n = AR = 102	sc	vo --> sc				-Satisfc	3b-4
54	Monjanel- Mouterde 1998 ⁶⁰ T	-	-n: AR = 34 -67% ♀ -edad 49	im		10,5 mg/s			-FarmacoK	2c
55	Müller 2015 ⁶¹ O, R	2 a	-n: AR = 70 -57% ♀ -edad 58 -durac enf 1,6 a	sc	sc sc --> sc + biolog	20 mg/s			-Eficacia -Seg	2c
56	Müller-Ladner 2010 ⁶² O, P	6 m	-n: AR = 128 -73% ♀ -edad 56 -durac enf 3 a	sc	sc ^b --> sc ^a			-AINE -Cortic	-Satisfc -Eficacia -Seg	2b
57	Myasoutova 2016 ⁶³ ECA	6 m	-n: AR = 43 -84% ♀	sc	MTX sc vs. MTX vo	11,6 mg/s		-FAME	-Eficacia -Seg	3
58	Ng 2004 ⁶⁴ O, R	> 5 a	-n: AR = 7.017	sc	MTX sc ^b vs. MTX vo				-Eficacia	2a
59	O'Connor 2016 ⁶⁵ O, R	12 m	-n: AR = 103 -61,4% ♀ -edad 56 -durac enf 160 d	sc	sc				-Eficacia -Seg	3
60	Oguey 1992 ⁶⁶ O, P	3 s	-n: AR = 10 -50% ♀ -edad 58	iv	iv--> vo cena --> vo desayuno			-AINE -Cortic	-FarmacoK	3a
61	Osman 2001 ⁶⁷ T	-	-n: AR = 22; PM = 1; AIJ = 1	im	vo --> im	17,5 mg/s	-		-Eficacia	4

Tabla 1 (continuación)

#	Estudio	Duración	Población	Vía	Comparación (Antes --> después)	Dosis media (mg/s)	Ác. fólico	Otros tto	Variables respuesta	Calidad
62	Pachon 2013 ⁶⁸	2 s	-n: AR = 104	sc		-	-	-	-Satisf	3b-4
63	Przygodzka 2017 ⁶⁹ O, L	3 m	-n: AR = 194	sc	vo sc	-	-	-	-Eficacia -Seg	3b
64	Rau 1997 ⁷⁰	12 m	-n: AR = 174 -60% ♀ -edad 54 -durac enf 11 a	im	im 7,5 mg/s --> im 15 mg/s SAu 25 mg/s m --> SAu 50 mg/s		No permitido	-AINE -Cortic	-Eficacia -Seg	2b
65	Rau 2002 ⁷¹ ECA	12 m + 2 a	-n: AR = 174 -60% ♀ -edad 54 -durac enf 11 a	im	im 7,5 mg/s --> im 15 mg/s SAu 25 mg/s m --> SAu 50 mg/s		No permitido el 1.º a	-AINE -Cortic	-Eficacia	2b
66	Rawat 2016 ⁷² O, R	-	-n: AR = 100	sc	sc	-	-	-	Satisfc	4
67	Rutkowska-Sak 2009 ⁷³	-	-n: AR = 70 -91% ♀ -edad 55 -durac enf 11 a	sc	vo--> sc	15 mg/s	-	-	-Seg	4
68	Sames 2014 ⁷⁴	-	-n: AR = 29 -durac enf 15,3	sc	-	-	-	-	Seg	4
69	Sampaio-Barros 2000 ⁷⁵	1 a	-n: EA = 34	im		12,5 mg/s	-	-AINE	-Eficacia -Seg	3a
70	Saroux 2019 ⁷⁶	6 m	-n: AR = 271 -75% ♀ -edad: 59,2 -durac enf: 5,3	sc	MTX ^a vs. autoinyector	15,4 mg/s			-Eficacia -Adher -Satisf -Seg	2b
71	Schiff 2014.2 ⁷⁷ ECA	8 s	-n: AR = 49 -63,3% ♀ -edad 61 -durac enf 13 a	sc	MTX vo vs. MTX sc (abd) vs. MTX sc (muslo)		-		-FarmacoK -Seg	2a

Tabla 1 (continuación)

#	Estudio	Duración	Población	Vía	Comparación (Antes --> después)	Dosis media (mg/s)	Ác. fólico	Otros tto	Variables respuesta	Calidad
72	Schiff 2017 ⁷⁸	8 s	-n: AR = 49 -63,3% ♀ -edad 61	sc	vo--> sc				-FarmacoK -Seg	2b
73	Scott 2014 ⁷⁹	5 a	-durac enf 13 a -n: AR = 196 -75,5% ♀ -edad 47	sc	vo--> sc	17,7 mg/s	-	-FAME	-Eficacia -Seg	2c
74	Stamp 2011 ⁸⁰ O, P	6 m	-n: AR = 30 -76,6% ♀ -edad 51	sc	vo--> sc	20 mg/s	5 mg/s	-FAME -AINE -Cortic	-Eficacia -Seg -Adher -FarmacoK	3a
75	Striesow 2012 ⁸¹ O, P	5 s	-durac enf 7 a -n: AR = 310; APs = 59 -68,2% ♀	sc	sc ^a		-		-Satisfc -Seg	2b
76	Thompson 1984 ⁸²	12 s	-n: AR = 48 -75% ♀ -edad 54	im	PBO vs. MTX im	15–25 mg/s	-		-Eficacia -Seg	1b
77	Thornton 2008 ⁸³	6 m	-durac enf 13 a -n: AR = 30 -87% ♀	sc	vo-->sc	19,9 mg/s	-	-	-Eficacia -Seg	2c
78	Todoerti 2016 ⁸⁴	9 a	-durac enf 15 a -n: AR = 5.337 -68% ♀ -edad 63	sc	sc				-Seg	3a
79	Wan 2017 ⁸⁵		-n: AR = 7.968	sc	vo (--> aumento dosis) vo--> sc				-Eficacia	2c
80	Wegrzyn 2004 ⁸⁶	6 m	-n: AR = 143 -90% ♀ -edad 65	im	im --> vo--> im		Sí		-Eficacia -Seg	2c

a: años; abd: abdomen; Ác: ácido; Adhrec: adherencia; AINE: antiinflamatorios no esteroideos; analg: analgésicos; APs: artritis psoriásica; AR: artritis reumatoide; ascend: ascendente; biolog: fármacos biológicos; C-C: casos y contropm; CPPD: artritis por pirofosfato cálcico; ciclos: ciclosporina; cortic: corticoides; d/s: días en semana; durac enf: duración enfermedad; EC: ensayo clínico; ECA: ensayo clínico aleatorizado; Econ: económico; educ al pac: educación al paciente; F-E: fármaco-económico; FAME: fármacos modificadores de la enfermedad; farmacoK: farmacocinética; GW: Granulomatosis de Wegener; HCQ: hidroxicloroquina; IBP: inhibidor de la bomba de protones; im: intramuscular; LES: lupus eritematoso sistémico; m: meses; máx: máximo; mg/d: milígramo/día; mg/s: miligramos/ semana; MTX: metotrexato; NICE: National Institute for Health and Care Excellence; O: observacional; P: prospectivo; PBO: placebo; PM: polimiositis; Ps: psoriasis; R: retrospectivo s: semana; satisfc: satisfacción; SAu: sales de oro; sc: subcutáneo; seg: seguridad; SpA: Espondiloartritis; T: transversal; tto: tratamiento; veloc: velocidad; vo: vía oral.

^a Jeringa no precargada.

^b Jeringa precargada.

^c Pluma.

Tabla 2
Eficacia

Estudio / Enf	Índices de actividad	RFA	EVA/recuentos articulares/HAQ	Supervivencia	Otras
Ahmed 2010 ⁷ / AR	% ACR 20 (sc vs. oral): 57,5 vs. 9,1 % ACR 50 (sc vs. oral): 12,5 vs. 0				
Bakker 2010 ⁹ / AR					Respuesta a cambio de tto (IC 95%) -MTX sc = 63 (50-70) -Ciclos = 48 (32-64)
Branco 2016 ¹⁰ / AR					Posibilidad discontinuación MTX sc (IC 95%) -1 a = 6,1% (0-9,5) -2 a = 8,5% (0,1-16,1) -3 a = 23,2% (5,3-37,7)
Bharadwaj 2007 ¹¹ / AR	-DAS28 final < 5,1 = 87,5% -DAS28 final < 3,2 = 37,5% -Δ DAS 28 > 1,2 = 71,8%				
Bianchi 2018 ¹² / AR	-DAS28-VSG remisión = 44,4% -Δ DAS28 > 1,2 = 88,8%				
Bingham 2003 ¹³ / AR	-Δ DAssec28 sec12 = 5,8 (p = 0,015) -Δ DAssec28 sec24 = 5,7 (p = 0,014)	-↓ PCR s12 (NS) -↓ PCR s24 (p = 0,022)		-s12 = 88% -s24 = 58%	Dosis corticoides -s12: Sin cambios -s24: ↓ prednisona (NS)
Borman 2014 ¹⁴ / AR	1 m -DAS 28 = 3,6 (p < 0,010) 3 m -DAS 28 = 3,4 (p < 0,010)	1 m -VSG: 33,8 (p < 0,050) -PCR: 1,4 (p < 0,050) 3 m -VSG: 29,7 (p < 0,050) -PCR: 0,8 (p < 0,050)	1 m - EVA dolor: 53,9 (p < 0,050) 3 m - EVA dolor: 51,6 (p < 0,050)		
Braun 2008 ¹⁵	6 m (sc vs. oral) -ACR20: 78 vs. 70 (p < 0,050) -ACR 50: 62 vs. 59 (NS) -ACR 70: 41 vs. 33 (p < 0,050) -DAS28: 3,3 vs. 3,7 (p no mostrada)		MTX sc vs. MTX vo -NAT: 2 vs. 3 (p = 0,040) -NAD: 3,5 vs. 6 (NS) -HAQ: 0,4 vs. 0,5 (NS)		s16 n = 52 (14%) no respondedores -Cambio MTX vo --> MTX sc (n = 30, 30% ACR20 6 m) -Cambio MTX sc 15 mg --> 20 mg (n = 22, 23% ACR20 6 m)
Burbage 2001 ¹⁷ / AR, SpA, LES		Mejoría VSG y PCR a 3 y 9 m (p < 0,01 ambos)			
Chichasova 2018 ²¹ / AR	LDA -3 m = 18 pac -6 m = 51% -12 m = 81% -36 m = 64% Remisión -12 m = 19% -36 m = 36%				-Progresión radiográfica mínima: 24%
De Groot.1997 ²⁴ / GW					-7 pac con respuesta -6 remisión completa -4 remisión parcial -Dosis mediana de prednisona = 1,75 mg/d -7 pac con retirada completa de pred
Dhaon 2013 ²⁶ / AR	-SDAI -Dosis fraccionada vs. parenteral (p = 0,005)				

Tabla 2 (continuación)

Estudio / Enf	Índices de actividad	RFA	EVA/recuentos articulares/HAQ	Supervivencia	Otras
Dhaon 2017 ²⁷ / AR	MTX vs/2s vs. MTX vo vs. MTX im -LDA (%) = 49 vs. 35,5 vs. 47 Δ SDAI = -8 (\pm 4,5) vs. -0,1 (\pm 7,6) vs. -6 (\pm 7,2)				
Finckh 2014 ²⁸ / CPPD	MTX vs. PBO DAS44 = -0,08 vs. -0,13	MTX vs. PBO PCR = 0,2 vs. 0,3	MTX vs. PBO NAD = 0 vs. -1 NAT = -1 vs. 0 EVA dolor = -1 vs. 0	MTX vs. PBO Retiradas 5 vs. 0	MTX vs. PBO N.º analgésicos = 0 vs. 0 N.º brotes /3m = 0 vs. 0
Gottheil 2016 ³⁴ / AR					MTX sc vs. MTX oral en la necesidad de biológicos--> HR = 0,47; p = 0,015
Gridneva 2016 ³⁶ / AR	Según IMC \leq 25 vs. 25-30 vs. \geq 30 3 m -Remisión ACR/EULAR 2011 = 20 vs. 6 vs. 0 6 m -DAS 28 = 2,1 vs. 2,6 vs. 30 = 3 -SDAI = 4,3 vs. 5,5 vs. 10,0 -Remisión ACR/EULAR 201 = 30 vs. 24 vs. 10 12 m -DAS 28-VSG = 2,0 vs. 2,9 vs. 2,4 -DAS 28-PCR = 1,7 vs. 2,4 vs. 2,3 -SDAI = 1,2 vs. 3,3 vs. 4,3 -Remisión ACR/EULAR 2011 = 60 vs. 30 vs. 30				Según IMC \leq 25 vs. 25-30 vs. \geq 30 Dosis media de MTX sc (mg/s) = -3 m = 12,7 vs. 11,3 vs. 10,3 -6 m = 13,3 vs. 11,5 vs. 9,4 -12 m = 13,1 vs. 11,5 vs. 10,2 Necesidad en el uso de FAME (%) = 23 vs. 60 vs. 60
Griffin 2004 ³⁸ / AR			-↓ NAT (p < 0,05) -↓ NAD (p < 0,01) -↓ dolor (p < 0,01) -↓ VGP (p < 0,02) -↓ VGM (p < 0,02) -↓ HAQ (NS)		-A los 6 m -↓ uso corticoides (p < 0,03) -↑ hemoglobina (p < 0,05)
Haibel 2007 ³⁹ / EA	-ASAS20 = 25% -ASAS40 = 10% -ASAS70 = 0 -ASAS remisión parcial = 0 -BASDAI20 = 30% -BASDAI50% = 10% -BASDAI70 = 5% - Δ BASDAI = 0	-PCR = 1 mg/dl --> 0,8 mg/dl	-Dolor espinal médico = sin mejoría -NAT = 4,7 --> 1,2 -Nº entesis = 2,2 --> 1,9	-4 retiradas ineficacia (2 en s4 y 2 en s12)	
Hameed 2010 ⁴⁰ / AR	- Δ DAS28 grupo inef 3 mes 4,2 (p = 0,006) -Remisión grupo inef n = 4 (10%) - Δ DAS28 grupo AE 3 mes 43 (p < 0,001) -Remisión grupo AE n = 21 (33%), 6 ya estaban en remisión al inicio				

Tabla 2 (continuación)

Estudio / Enf	Índices de actividad	RFA	EVA/recuentos articulares/HAQ	Supervivencia	Otras
Hammond 2015 ⁴² / AR	-Respuesta inadecuada a MTX vo (tolerabilidad) (n = 20) -DAS 28 pre cambios vs. post-cambio: 4,46 vs, 3,65 -DAS28 \leq 3,2 = 40% -DAS28 \leq 2,6 = 30% -Respuesta inadecuada a MTX vo (eficacia) (n = 29) -DAS28 pre-cambios vs. post-cambio: 5,34 vs. 4,08 -DAS28 \leq 3,2 = 24% -DAS28 \leq 2,6 = 7%			-Duración media del MTX sc en monoterapia -Respuesta inadecuada a MTX vo (tolerabilidad) = 28,6 m -Respuesta inadecuada a MTX vol (eficacia) = 7 m	
Harris 2018 ⁴³ / AR					HR (probabilidad de cambio terapéutico): 0,64 (IC 95% 0,52-0,78)
Hazlewood 2016 ⁴⁵ / AR	(Datos estimados para MTX sc) -Diferencia DAS 28 entre grupos de tto: HR = -0,38 (-0,64, -0,10); p = 0,04 -Remisión DAS 28: OR = 1,02 (0,96, 1,06); p = 0,002 -Remisión sostenida DAS 28: OR = 1,02 (0,96, 1,06); p = 0,43		-HAQ: HR = -0,02 (-0,13, 0,10); p = 0,75		
Huber 2006 ⁴⁷ / LE cutáneo Islam 2013 ⁴⁸ / AR	-MTX sc vs. MTX vo -ACR20 (%) = 93 vs. 80 (p = 0,020) -ACR50 (%) = 89 vs. 72 (p = 0,030) -ACR70 (%) = 11 vs. 9 (NS)	-MTX sc vs. MTX vo -VSG = 43 vs. 50 (p = 0,03)	-MTX sc vs. MTX vo -NAD = 21 vs. 31 (p = 0,020) -NAT = 4 vs. 8 (p = 0,030) -Dolor = 2 vs. 3 (NS) -VGP = 2 vs. 3 (NS) -VGM = 2 vs. 3 (p = 0,020) -HAQ = 7 vs. 9 (p = 0,04) -RM (min) = 25 vs. 38 (NS)		-Mejoría de las lesiones
Lafforgue 1995 ⁵¹ / AR	Respondedores (n = 32, 70%) vs. no respondedores (n = 14, 30%)				
Lambert 2004 ⁵² / AR	-MTX im en escalada vs. MTX im control -DAS28 < 3,2 = 3,7 vs. 3,7 (NS) - Δ DAS28 > 1,2 = 18,5 vs. 18,5 (NS) -ACR20 = 3,7 vs. 3,7 (NS) -Respuesta EULAR buena = 0 vs. 0 (NS) -Respuesta EULAR moderada = 30 vs. 36 (NS) -Sin respuesta EULAR = 70 vs. 74 (NS) -SF-12: NS (datos no mostrados) - Δ DAS28: -0,5 vs. -0,7 (NS)	- Δ VSG: 2, vs. -5,4 (NS)	- Δ NAT: -1 vs. -2 (NS) - Δ NAT: -4 vs. -3 (NS) - Δ EVA VGP: -12 vs. -10 (NS) - Δ EVA VGM: -3,5 vs. -3,6 - Δ EVA dolor: 9 vs. -18 - Δ HAQ: 0,05 vs. 0,14 (NS)		-Pac con infiltraciones con corticoides 59% vs. 37% -N.º infiltraciones con corticoides 20 vs. 12
Linde 2006 ⁵⁴ / AR		- Δ PCR 6m: 20 a 12 (p > 0,001)			-Uso corticoides 6 m: 66% a 46% (p > 0,001)

Tabla 2 (continuación)

Estudio / Enf	Índices de actividad	RFA	EVA/recuentos articulares/HAQ	Supervivencia	Otras	
Luchikhina 2016 ⁵⁵ / AR	12m -% SDAI baja actividad = 38,2 -% SDAI remisión = 34				% pac con cambio a biológico = 63,9 A los 12m (Escalada rápida vs. escalada lenta) -% en monoterapia: 49,4 vs. 25 -% cambio a biológico: 50,6 vs. 75 A los 24 m (Escalada rápida vs. escalada lenta) -% en monoterapia: 46,3 vs. 19,7 -% cambio a biológico: 53,7 vs. 80,3	
Mainman 2010 ⁵⁶ / AR	MTX sc vs. MTX vo -% DAS28 > 1,2 = 74 vs. 48 (p=0,035) -% DAS28 > 3,2 = 92 vs. 16 (p=0,002) -% Respuesta EULAR ≥buena (MTX sc): 58	-Δ VSG = N)	-Δ Dolor = NS			
Michaels 1982 ⁵⁷ / AR		-Δ VSG: 63 a 38	-Δ RM: 6 a 2,5 -Δ recuento articular: 57 a 33			
Michaud 2016 ⁵⁸ / AR				Mediana supervivencia: MTX sc ms MTX vo = 1,5 (0,5–3,5) vs. 2 (1–5,5) -% cambio entre las dos admon = 16,2		
Müller 2015 ⁶¹ / AR	6m/12m/18m/24m -Todos los pac -DAS28: 2,70/ 2,45/ 2,50/ 2,51 -% DAS28 < 3,2: 80 -%DAS28 < 2,): 72,9 -MTX sc monoterapia -DAS28: 2,11/ 1,92/ 1,93/ 1,84 -%DAS28 < 3,2: 81,1 -%DAS28 < 2,6: 75,7 -MTX sc + biológico -DAS28: 3,18/ 2,81/ 2,81/ 2,89 -%DAS28 < 3,2: 78,8 -%DAS28 < 2,6: 69,7	6m/12m/18m/24m -Todos los pacientes -VSG: 9/ 9/ 8/ 8 -PCR: 3,23/ 3,20/ 3,78/ 3,85 -MTX sc monoterapia - VSG: 7/ 7/ 7/ 7 -PCR: 2,66/ 2,53/ 3,22/ 3,12 -MTX sc + biológico -VSG: 10/ 8/ 9/ 9 -PCR: 3,61/ 3,52/ 4,07/ 4,2			-Tasa discontinuación 45,7% (MTX sc vs. MTX sc + biológico 46% vs. 45% (NS)	-Dosis medias MTX sc vs. MTX sc + biológico 17,4 vs. 19,1 (NS)
Müller-Ladner 2010 ⁶² / AR			20 ml vs. 50 ml -EVA-VGP = 63,5 vs. 95 (p < 0,001) -EVA VGM = 82 vs. 96 (p < 0,001)			
Myasoutova 2016 ⁶³ / AR	MTX sc vs. MTX vo - ACR 20 (pac) = 23 vs. 14 - DAS 28 a los 6 m = 2,3 vs. 1,3 (p < 0,05)					

Tabla 2 (continuación)

Estudio / Enf	Índices de actividad	RFA	EVA/recuentos articulares/HAQ	Supervivencia	Otras
Ng 2004 ⁶⁴ / AR					-Probabilidad de cambio con MTX sc HR = 0,64 (IC 95% 0,52–0,78)
O'Connor 2016 ⁶⁵ / AR	Basal/ 6s/12s CDAI - ≤ 2,8 = 0/ 16,7/19,1 -2,9-10,0 = 8,8/ 26,0/ 53,9 -10,1- 22,01 = 25,5/ 38,5/ 23,6 -> 22 = 65,7/ 18,8/ 3,4 SDAI - ≤ 3,3 = 0/ 6,9/ 8,1 -3,4-11,0 = 3,1/ 22,4/ 43,2 -10,1- 22,0 = 15,5/ 32,8/ 35,1 -> 26 = 81,4/ 37,9/ 13,5 DAS 28 - ≤ 2,4 = 2,1/ 25,9/ 30,3 -2,5-3,6 = 9,6/ 32,9/ 43,4 -3,7- 5,5 = 42,6/ 34,1/ 25,0 -> 5,5 = 45,7/ 7,1/ 1,3				
Osman 2001 ⁶⁷ / AR		PCR = 53 --> 34 mg/l		-20 pac mejoraron -3 empeoraron -1 sin cambios	
Przygodzka 2017 ⁶⁹ / AR					3m vo--> sc = 26% sc--> vo = 4% Cortis = 12% del grupo vo -Mejoría marcada 68% vs. 76% (NS) -Fallo tratamiento 14% vs. 19% (NS)
Rau 1997 ⁷⁰ / AR	-MTX im Δ medidos 0 m/6 m/12 m -Lansbury index: 64,6/31,3/29 (p < 0,05) -Remisión clínica MTX vs. SAu 11,5% vs. 24,1% p < 0,050	-MTX im Δ medidos 0 m/6 m/12 m -VSG: 41,5/22,8/21,1 (p < 0,05) -PCR: 4,1/2,2/2,5 (p < 0,05)	-MTX im Δ medidos 0 m/6 m/12 m -NAD: 18,4/11,9/11,4 (p < 0,05) -NAT: 14,9/8/7,6 (p < 0,05) -RM: 3,4/2,2/2,1 (p < 0,05) -Dolor articular: 3,6/2,7/2,8 (p < 0,05) -Fza mano derecha: 0,3/0,5/0,5 (p < 0,05) -AVD: 69,1/81,1/78,4 (p < 0,05)		
Rau 2002 ⁷¹ / AR	MTX im-> 12 m/24 m/36 m -Ratingen score = 11,9/14/17,6, p < 0,05 vs. basal, NS vs. sSAu (en cualquier tiempo) -Articulaciones con erosiones = 8,7/ 10,2/ 11,1 p < 0,05 vs. basal, NS vs. SAu (en cualquier tiempo) -Ratingen score ≤ 5% = 60/ 54,1/ 50 NS vs. SAu (en cualquier tiempo) -Ratingen score 6-10% = 22,7/ 25,7/ 22,9 NS vs. SAu (en cualquier tiempo) -Ratingen score 11-20% = 13,3/ 13,5/ 15,7 NS vs. SAu (en cualquier tiempo) -Ratingen score >20% = 4/ 6,8/ 11,4 NS vs. SAu (en cualquier tiempo) -Progresión <2° que 1.º año (Retinger score y erosiones) p < 0,050				
Sampaio-Barros 2000 ⁷⁵ / EA				-↓ VSG (p < 0,001)	-31 pacientes finalizaron tto -53% se consideraron respondedores

Tabla 2 (continuación)

Estudio / Enf	Índices de actividad	RFA	EVA/recuentos articulares/HAQ	Supervivencia	Otras
Saraux 2019 ⁷⁶ / AR			% cambio HAQ (Autoinyector vs. jeringa precargada) = 20,4 vs. 20,3		
Scott 2014 ⁷⁹ / AR				-% Supervivencia de MTX sc -1 a = 83 -2 a = 75,2 -5 a = 47	
Stamp 2011 ⁸⁰ / AR	-Δ DAS28 (mediana) 0-6 m - 3,27 vs. 2,56 (NS)	-Δ mediano 0-6 m -VSG: NS -PCR: NS	-Mediana de cambio -NAT: 2 vs. 0 (p = 0,001) -NAD: NS -HAQ modificado: 0,5 vs. 0,125 (p = 0,030) -Dolor: 24,5 vs. 17 (p = 0,014) -VGP: 29,5 vs. 16 (p = 0,004) -Fatiga: NS		
Thompson 1984 ⁸² / AR		-Δ VSG (6 s) MTX im vs. PBO = 29 vs. 43 (p < 0,001) Pac con mejoría clínica importante -MTX im 10 mg/s vs. PBO = 6 vs. 0 (p < 0,010) -MTX im 25 mg/s vs. PBO = 6 vs. 0 (p < 0,005)	-Δ medio (6 s) MTX im (10 y 25 mg/sem) vs. PBO -NAT: 18 vs. 35 (p < 0,001) -NAD: 25 vs. 55 (p < 0,002) -VGM: 69 vs. 38 (p < 0,001) -Dolor: 33 vs. 65 (p < 0,001) -RM: 0,9 vs. 3,8 (p < 0,005) -Fza mano = 126 vs. 97 (p < 0,005) -Tpo para caminar 50 pasos = 12,6 vs. 14,2 (NS) - Pac con mejoría clínica importante MTX im 10 mg/s vs. PBO NAT: 5 vs. 0 (p < 0,050) -NAD: 6 vs. 2 (NS)- -VGM: 10 vs. 2 (p < 0,01) -Dolor: 8 vs. 1 (p > 0,010) -RM: 10 vs. 2 (p < 0,01) -Fatiga: 4 vs. 3 (NS) -Fza mano 1 vs. 0 (NS) -Tpo para caminar 50 pasos: 0 vs. 0 (NS) MTX im 25 mg/s vs. PBO -NAT: 1 vs. 0 (NS) -NAD: 6 vs. 2 (p < 0,050) -VGM: 6 vs. 2 (p < 0,010) -Dolor: 5 vs. 1 (p < 0,050) -RM: 7 vs. 2 (p < 0,010) -Fatiga: 6 vs. 3 (NS) -Fza mano: 2 vs. 0 (NS) -Tpo para caminar: 0 vs. 0 (NS)		

Tabla 2 (continuación)

Estudio / Enf	Índices de actividad	RFA	EVA/recuentos articulares/HAQ	Supervivencia	Otras
Thornton 2008 ⁸³ / AR	A los 3/6 m -↓media DAS28: 2,34 (p<0,001) / 2,09 (p<0,001) -Buena respuesta EULAR: 74% / 52%				A los 3/6 m -Uso anti-TNFα: 0 / n = 3 pacientes
Wan 2017 ⁸⁵ / AR					Razón de probabilidad de iniciar tto biológico (categoría de referencia aumento de dosis vo): 1,06 (IC 95% 0,82-1,38; p = 0,635)
Wegrzyn 2004 ⁸⁶ / AR			(↑/↓/ sin cambio) 3 m -MTX im -->vo -Dolor matutino 49/ 0/ 41 (p<0,001) -RM: 64/ 0/ 34 (p<0,001) -Tpo rigidez art: 63/ 0/ 34 (p<0,001) -Dolor art: 71/ 0/ 29 (p<0,001) -Inflamación art: 59/ 0/ 34 (p<0,001) -MTX vo --> im ↑ con vo seguido de ↓ tras im -Dolor matutino = 42% (p<0,001) -RM: 49% (p<0,001) -Tpo rigidez art: 60% (p<0,001) -Dolor art: 70% (p<0,001) -Inflamación art: 40% (p<0,001)		-MTX im --> vo 3 m Consumo analgésicos 66% / 0% / 31% (p<0,001) -Duración consumo analgésicos 66% / 0% / 31% (p<0,001) -Sequedad ocular 14% / 0% / 57% (NS) -Sequedad de boca 19% / 0% / 50% (NS) -MTX vo --> im ↑ con vo seguido de ↓ tras im -Consumo analgésicos 63% (p<0,001) -Duración consumo analgésicos 65% (p<0,001) -Sequedad ocular sin cambios 47% -Sequedad de boca sin cambios 40%

a: años; ACR: American College of Rheumatology; admon: administración; AE: acontecimientos adversos; AR: artritis reumatoide; art: articular; ASAS: Assessment of SpondyloArthritis International Society; AVD: actividades de la vida diaria; BASDAI: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; CDAI: Clinical Disease Activity Index; ciclos: ciclosporina; cortis: corticoides; DAS: Disease Activity Score; EA: espondilitis Anquilosante; Enf: enfermedad; EVA: escala visual analógica; FAME: fármaco modificador de la enfermedad; fza: fuerza; HAQ: Health Assessment Questionnaire; IC: intervalo de confianza; im: intramuscular; IMC: índice de masa corporal; inef: ineficacia; LDA: low disease activity; LES: lupus eritematoso sistémico; m: meses; MTX: metotrexato; NAD: número de articulaciones dolorosas; NAT: número de articulaciones tumefactas; NS: no significativo; pac: paciente; PBO: placebo; PCR: proteína C reactiva; RFA: reactantes de fase aguda; RM: rigidez matutina; s: semanas; SAu: sales de oro; sc: subcutáneo; SDAL: Simplified Disease Activity Index); SpA: Espondiloartritis; TNF: factor de necrosis tumoral; tpo: tiempo; tto: tratamiento; VGM: valoración global del médico; VGP: valoración global del paciente; vo: vía oral; VSG: velocidad de sedimentación glomerular.

Seguridad

Casi dos tercios de los estudios incluidos en esta revisión evalúan la seguridad y tolerabilidad del MTX parenteral, algunos comparándolo con MTX vo, y otros con diferentes dosis de MTX parenteral, pero la mayoría no tiene un grupo comparador (anexo 2). Al igual que ocurre con la eficacia, la comparación entre la formulación oral y la parenteral habitualmente no se efectúa en diseños paralelos, sino secuencial. Independiente de la farmacocinética del MTX, este hecho no puede evitar al 100% la existencia de efectos residuales que sesguen los resultados obtenidos con la vía parenteral. Es de reseñar que no siempre queda bien definido el tipo de evento adverso (EA) ni las distintas formas de graduar la gravedad de los mismos, existiendo una gran variabilidad en la forma de definirlos y registrarlos.

En general, tanto en los ECA^{15,48} como en los estudios observacionales (independientemente de cómo se comparan los tratamientos), el MTX parenteral no incrementa la tasa, tipo ni gravedad de EA descritos para el MTX vo. Tampoco se han observado cambios con diferentes dosis de MTX parenteral o al comparar distintas concentraciones en la formulación sc.

Se ha sugerido que la administración parenteral de MTX posiblemente afectaría favorablemente la tasa de EA gastrointestinales en relación con la formulación oral. Uno de los ECA incluidos así lo observa⁴⁸, pero no el ECA de Braun et al.¹⁵. De hecho, los autores comentan en la discusión este hallazgo como inesperado. Hay un estudio observacional (de baja calidad) que específicamente compara la intensidad de EA gastrointestinales entre dosis de 7,5 y 15 mg/semana en las dos formulaciones. En general (aunque depende del tipo de EA), la intensidad es mayor con la formulación oral.

De igual manera, se ha sugerido que la vía parenteral podría mejorar los hallazgos sobre los niveles de transaminasas descritos con la vía oral. El ECA de Braun et al.¹⁵ encuentra elevación de transaminasas en un 4,3% de los pacientes con MTX vo y en el 1,6% en la formulación parenteral. Faltan estudios comparativos para confirmar definitivamente este punto.

Adherencia

Destacan 4 estudios observacionales de calidad moderada-buena y un EC de bajo nivel de evidencia, en los que directamente (aunque siguiendo definiciones diferentes) se evalúa la adherencia al tratamiento parenteral. Sin embargo, carecen de grupo comparador, y en el primero que se describe era criterio de inclusión que el paciente fuese un «potencial cumplidor» (anexo 3). Cabe destacar que son todos ellos estudios con pocos pacientes, con lo que la validez de los resultados se ve muy limitada.

En el primero de estos estudios (de duración poco clara, parece que a corto plazo) se evalúa la adherencia autorreferida a fármacos parenterales⁸. Se incluyeron 40 pacientes con AR y artritis psoriásica (APs), de los que 20 inician MTX im. A dichos pacientes se les proporcionó educación y entrenamiento para la autoinyección, refiriendo un 92,5% de adherencia, entendida como un $\geq 80\%$ de seguimiento del esquema de prescripción.

Otro estudio⁵⁴ observó que en 12 pacientes con enfermedad reumática que cambiaron el MTX vo por la vía im, a los 6 meses, no hubo diferencias en la adherencia del MTX im por el hecho de haber discontinuado el MTX vo por ineficacia o por EA. Stamp et al.⁸⁰, tras analizar 30 pacientes con AR que cambiaron MTX vo a MTX sc, solo encontraron un paciente no-adherente a los 6 meses.

El estudio de Flipo et al.³¹ (baja calidad), en el que se medía la adherencia mediante el índice de Morisky, los resultados muestran una adherencia moderada. En este trabajo, los médicos consideraron que la adherencia que tenían sus pacientes era mayor de la que estos declaraban.

Algunos estudios evaluaron la persistencia del MTX parenteral^{10,54}, uno de los cuales solo se encontró en forma de abstract a congreso⁴². Se observa que la persistencia del fármaco disminuye con el tiempo y que la del MTX parenteral es superior a la del MTX vo.

Es importante tener en cuenta el papel favorecedor que pueden tener la educación y el entrenamiento para la administración parenteral, el usar jeringas precargadas y el menor volumen de las mismas^{8,62,81} sobre la adherencia.

Satisfacción

Los estudios que evalúan la satisfacción son muy heterogéneos en forma y contenido y de calidad media-baja (anexo 4). En general, todos los trabajos recogen una satisfacción buena o muy buena, por encima del 70%, aunque en cada uno de ellos el análisis de satisfacción está planteado desde un abordaje distinto, por ejemplo, satisfacción con el cambio de vía de tratamiento⁵⁹, el tipo de dispositivo utilizado para la administración parenteral^{25,81} o incluso el dolor en la zona de la inyección³², entre otros. Por las características del diseño y su calidad, es difícil obtener conclusiones definitivas en esta categoría.

Estudios de farmacocinética

Los resultados encontrados sobre farmacocinética se muestran en el anexo 5. La evidencia sobre las diferencias en la biodisponibilidad entre la formulación oral y la parenteral se basa en un ECA cruzado, de calidad buena y 8 semanas de duración, así como en múltiples estudios observacionales de calidad moderada, de corta duración y con muestras pequeñas^{41,46,49,51,66}. Se ha evaluado la farmacocinética, tanto del MTX sc, im, como iv y a distintas dosis.

Con el MTX vo se ha observado que al aumentar la dosis disminuye su biodisponibilidad, alcanzando un *plateau* a partir de los 15 mg/semana, fenómeno que no se observa con el MTX parenteral. Es decir, a partir de 15 mg/semana, la biodisponibilidad del MTX parenteral sería superior a la de la vía oral, siendo similares a dosis menores. En base también a estos hallazgos, uno de los estudios⁴⁶ sugiere que para conseguir incrementos de eficacia en pacientes con MTX 25 mg/semana, se debería pasar a vía parenteral.

Schiff y Sadowski⁷⁸ sugieren una fórmula basada en la farmacocinética para el paso de dosis de oral a parenteral ($y = 0.6101x + 2.9274$), que podría tener aplicabilidad clínica.

Análisis fármaco-económico

La revisión sistemática incluyó un estudio de calidad sobre la costo-efectividad del MTX parenteral en AR *naïve* a MTX ajustado a las peculiaridades (incluyendo los costes) de nuestro sistema nacional de salud²².

Otros estudios han realizado otros análisis fármaco-económicos, en concreto de minimización de costes^{29,30}. Utilizando costes del Reino Unido, el uso de MTX sc en pacientes refractarios a MTX vo puede ahorrar 7.197 libras por paciente el primer año, y 9,3 millones de libras por año en pacientes nuevos. Otros estudios⁵⁶ han estimado que, de cada 1.000 pacientes con AR, 40 están siendo tratados con MTX sc, y, teniendo en cuenta que en 36 de estos pacientes se obtiene una respuesta equivalente a la de un anti-TNF α , el ahorro (por utilizar el MTX sc en vez de la terapia biológica) se calcula en 306.000 libras esterlinas, o lo que es lo mismo, 300 libras esterlinas por paciente-año. Todos los estudios encontrados sobre farmacocinética se pueden consultar en el anexo 6. La diferencia entre los distintos sistemas de salud y la diferencia entre las variables utilizadas en cada trabajo, así como su calidad, dificultan la extracción de unos resultados adecuados.

Discusión

Aunque el MTX es en la actualidad la piedra angular del tratamiento de inicio en la AR, muchas veces no es suficientemente bien tolerado por los pacientes y siempre se plantea la posibilidad de un cambio en la vía de administración para conseguir una mejor adherencia, así como una disminución en los EA. Con esta revisión, se ha pretendido estudiar el fenómeno desde la perspectiva clínica de eficacia, adherencia y seguridad, como también desde aspectos económicos o de satisfacción de los pacientes, aspectos estos, que no deben ser minusvalorados en la práctica clínica.

En cuanto a la eficacia, parece interesante explorar el paso de la vo a la vía sc en aquellos pacientes que puedan no estar consiguiendo unos resultados óptimos en el control de la enfermedad en la AR, y hacerlo sin aumentar los EA. De este modo, parece que la eficacia en AR —no se puede concluir en España, ni en otras enfermedades autoinmunes sistémicas, debido a los escasos datos encontrados—, se relaciona más con la dosis que con la vía de administración, aunque un cambio a la vía parenteral puede incrementar la eficacia en algunos pacientes, por lo que sería interesante realizar estudios en perfiles concretos. En general, con MTX, cuando una respuesta clínica es insuficiente, se puede valorar el aumento de dosis, debido a la relación casi lineal entre la dosis y el efecto observado^{87,88}.

A pesar de la baja calidad de los estudios para valorar la seguridad del MTX parenteral —en muchos de ellos no existe grupo comparador o la comparación con el MTX vo no se realiza en paralelo, por lo que se puede estar observando un efecto residual de este—, se observa cierta tendencia a que los efectos secundarios son de mayor intensidad con el MTX oral, incluyendo también una mayor elevación de transaminasas^{15,66}.

En cuanto a la evaluación de la adherencia, existe también el problema de la calidad de los estudios, y los diferentes parámetros empleados para su valoración. En general, la adherencia es buena en la vía parenteral, hecho que puede estar muy influido por la necesidad de educación en los dispositivos para su administración. En este sentido, las enfermeras juegan un papel fundamental a la hora de la detección precoz de efectos secundarios, comorbilidades y en la educación sobre temas relacionados con su enfermedad, incluida la necesidad de adherencia⁸⁹.

En general, también se puede afirmar que los pacientes están satisfechos con el uso parenteral, aunque la mayoría de los trabajos en este sentido evalúan distintas presentaciones farmacológicas^{25,32,81}, lo que hace difícil evaluar la satisfacción respecto a la vía *per se*. De manera indirecta, se puede entender que la buena adherencia y persistencia del fármaco puede deberse a la satisfacción de los pacientes con su uso. Conviene tener en cuenta que al utilizarse el MTX parenteral para dosis en general más altas (en pacientes, por tanto, con una enfermedad más grave), puede existir mayor conciencia de necesidad, un aspecto crítico para la adherencia⁴.

La mayoría de los estudios que investigan una segunda línea en AR se decantan por los agentes biológicos y el MTX sc no está incluido en los escenarios. Sin embargo, el cambio de la administración oral a la parenteral en pacientes con una respuesta inadecuada también es ventajoso por razones de eficacia, ya que puede evitar el cambio a tratamiento biológico^{27,15,90}. El análisis fármaco-económico del MTX parenteral muestra ahorro al conseguir una optimización adecuada del tratamiento y evita en la medida de lo posible el uso de fármacos biológicos, con su consecuente carga económica para el sistema y carga de efectos secundarios, particularmente infecciones.

A pesar de intentar abarcar el máximo número de aspectos de interés en torno al MTX, es difícil extraer unas conclusiones precisas. Esto puede deberse a que el nivel de evidencia de los trabajos encontrados es medio-bajo y, en muchos casos, el número de

pacientes incluidos también limita la extrapolación de las conclusiones. De igual modo, la falta de una variable de resultado común en los distintos ámbitos analizados representa también otra limitación. Teniendo en cuenta los resultados de esta revisión, son necesarios más estudios del uso de MTX parenteral en otras enfermedades autoinmunes sistémicas, ya que los resultados obtenidos no permiten extraer conclusiones válidas.

Con las limitaciones inherentes dada la evidencia disponible, el MTX por vía parenteral podría ser una alternativa al uso de MTX oral si existe necesidad de aumento de dosis y hay problemas de tipo gastrointestinal, por su perfil de eficacia, seguridad, adherencia y resultados fármaco-económicos, especialmente en pacientes con AR.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Anexo. Material adicional

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en doi:[10.1016/j.reuma.2020.11.006](https://doi.org/10.1016/j.reuma.2020.11.006).

Bibliografía

- Rajagopalan PT, Zhang Z, McCourt L, Dwyer M, Benkovic SJ, Hammes GG. Interaction of dihydrofolate reductase with methotrexate: ensemble and single-molecule kinetics. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2002;99:13481–6.
- Weinblatt ME, Coblyn JS, Fox DA, Fraser PA, Holdsworth DE, Glass DN, et al. Efficacy of low-dose methotrexate in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 1985;312:818–22.
- Katchamart W, Trudeau J, Phumethum V, Bombardier C. Efficacy and toxicity of methotrexate (MTX) monotherapy versus MTX combination therapy with non-biological disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2009;68:1105–12.
- De Thurah A, Norgaard M, Johansen MB, Stengaard-Pedersen K. Methotrexate compliance among patients with rheumatoid arthritis: the influence of disease activity, disease duration, and co-morbidity in a 10-year longitudinal study. *Scand J Rheumatol*. 2010;39:197–205.
- Hope HF, Bluett J, Barton A, Hyrich KL, Cordingley L, Verstaappen SM. Psychological factors predict adherence to methotrexate in rheumatoid arthritis; findings from a systematic review of rates, predictors and associations with patient-reported and clinical outcomes. *RMD Open*. 2016;2:e000171.
- CEBM. CFe-bMC-LoE; 2011. Disponible en: http://www.cebm.net/mod_product/design/files/CEBM-Levels-of-Evidence-2.1.pdf
- Ahmed S. ARA Scientific Posters. *Internal Medicine Journal*. 2010;40 Suppl 3:5–36.
- Arthur AB, Klinkhoff AV, Teufel A. Safety of self-injection of gold and methotrexate. *J Rheumatol*. 1999;26:302–5.
- Bakker MF, Jacobs JW, Welsing PM, van der Werf JH, Linn-Rasker SP, van der Veen MJ, et al. Are switches from oral to subcutaneous methotrexate or addition of ciclosporin to methotrexate useful steps in a tight control treatment strategy for rheumatoid arthritis? A post hoc analysis of the CAMERA study. *Annals of the rheumatic diseases*. 2010;69:1849–52.
- Branco JC, Barcelos A, de Araujo FP, Sequeira G, Cunha I, Patto JV, et al. Utilization of subcutaneous methotrexate in rheumatoid arthritis patients after failure or intolerance to oral methotrexate: a multicenter cohort study. *Adv Ther*. 2016;33:46–57.
- Bharadwaj A, Agrawal S, Batley M, Hammond A. Use of parenteral methotrexate significantly reduces the need for biological therapy. *Rheumatology (Oxford)*. 2008;47:222.
- Bianchi G, Camellino D, Locaputo A, Diana P, Giusti A, Girasole G, et al. SAT0228 Step-down methotrexate therapy in rheumatoid arthritis (STEMETRA): a pilot study to assess the safety and the tolerability of high-dose methotrexate. *Ann Rheum Dis*. 2018;77:975.
- Bingham SJ, Buch MH, Lindsay S, Pollard A, White J, Emery P. Parenteral methotrexate should be given before biological therapy. *Rheumatology (Oxford)*. 2003;42:1009–10.
- Borman P, Demir G, Kaygisiz F, Okumus M. Subcutaneous (SC) Methotrexate (MTX) is Better and Well-Tolerable than Oral MTX in Rheumatoid Arthritis Patients Switched from Oral to SC Administration Due to Gastrointestinal Side Effects. *Open Rheumatol J*. 2014;8:18–9.
- Braun J, Kastner P, Flaxenberg P, Wahrlich J, Hanke P, Demary W, et al. Comparison of the clinical efficacy and safety of subcutaneous versus oral administration of methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: results of a six-month, multicenter, randomized, double-blind, controlled, phase IV trial. *Arthritis Rheum*. 2008;58:73–81.

16. Brooks PJ, Spruill WJ, Parish RC, Birchmore DA. Pharmacokinetics of methotrexate administered by intramuscular and subcutaneous injections in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1990;33:91–4.
17. Burbage G, Gupta R, Lim K. Intramuscular methotrexate in inflammatory rheumatic disease. *Ann Rheum Dis.* 2001;60:1156.
18. Calasan MB, van den Bosch OFC, Creemers MCW, Custers M, Heurkens AHM, van Woerkom JM, et al. Prevalence of methotrexate intolerance in rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2013;15:R217.
19. Capone D, Spanò A, Gentile A, Ferrara G, Itto E, Palmiero G, et al. Are there differences in methotrexate kinetics between responding and nonresponding patients with rheumatoid arthritis? *Biodrugs.* 2000;13:373–9.
20. Carpentier N, Bertin P, Marquet P, Sabot C, Bonnet C, Debord J, et al. Is there an optimal time to administer methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis? *J Rheumatol.* 1998;25:1270–5.
21. Chichasova N, Imametdinova G, Nasonov E. AB0496 T2T with subcutaneous methotrexate in very early rheumatoid arthritis (RA). *Annals of the rheumatic diseases.* 2018;77:1408–9.
22. Crespo C, Brosa M, Galvan J, Carbonell J, Maymo J, Marengo JL, et al. [Pharmacoeconomic analysis of Metoject(R) in the treatment of rheumatoid arthritis in Spain]. *Reumatol Clin.* 2010;6:203–11.
23. Curtis JR, Xie F, MacKey D, Gerber N, Bharat A, Beukelman T, et al. Patient's experience with subcutaneous and oral methotrexate for the treatment of rheumatoid arthritis. *BMC Musculoskelet Disord.* 2016;17:405.
24. de Groot K, Mühler M, Reinhold-Keller E, Paulsen J, Gross WL. Induction of remission in Wegener's granulomatosis with low dose methotrexate. *Journal of rheumatology.* 1998;25:492–5.
25. Demary W, Schwenke H, Rockwitz K, Kastner P, Liebhaber A, Schoo U, et al. Subcutaneously administered methotrexate for rheumatoid arthritis, by prefilled syringes versus prefilled pens: patient preference and comparison of the self-injection experience. *Patient Prefer Adherence.* 2014;8:1061–71.
26. Dhaon P, Das SK, Agarwal G. Methotrexate once weekly versus methotrexate twice to thrice weekly in divided doses in rheumatoid arthritis—preliminary results. *Indian J Rheumatol.* 2013;8:157.
27. Dhaon P, Das SK, Srivastava R, Agarwal G, Asthana A. Oral methotrexate in split dose weekly versus oral or parenteral methotrexate once weekly in rheumatoid arthritis: a short-term study. *Int J Rheum Dis.* 2018;21:1010–7.
28. Finckh A, Mc Carthy GM, Madigan A, van Linthoudt D, Weber M, Neto D, et al. Methotrexate in chronic-recurrent calcium pyrophosphate deposition disease: no significant effect in a randomized crossover trial. *Arthritis Res Ther.* 2014;16:458.
29. Fitzpatrick R, Buchan S. Optimising methotrexate therapy and reducing total treatment costs in rheumatoid arthritis. *Rheumatology.* 2011;50:iii66.
30. Fitzpatrick R, Keary IP. The impact of service delivery options on the cost of subcutaneous methotrexate for the management of rheumatoid arthritis patients. *Rheumatology.* 2011;50:iii64.
31. Flipo RM, Senbel E, Tropé S, Zinovieva E, Courbeyrette A, Herman-Demars H. Is treatment adherence of RA patients to injectable MTX influenced by previous MTX route of administration? *Arthritis Rheumatol.* 2018;70 Suppl. 10: 686.
32. Freundlich B, Kivitz A, Jaffe JS. Nearly pain-free self-administration of subcutaneous methotrexate with an autoinjector: results of a phase 2 clinical trial in patients with rheumatoid arthritis who have functional limitations. *J Clin Rheumatol.* 2014;20:256–60.
33. Godfrey C, Sweeney K, Miller K, Hamilton R, Kremer J. The population pharmacokinetics of long-term methotrexate in rheumatoid arthritis. *Br J Clin Pharmacol.* 1998;46:369–76.
34. Gottheil S, Pope J, Schieir O, Hazlewood G, Keystone E, Jamal S, et al. Comparing initial treatment strategies with methotrexate on first use of biologic therapy: Results from the Canadian early arthritis cohort. *Ann Rheum Dis.* 2016;75.
35. Gridneva GI, Muraviev Y, Karateev D, Luchikhina E. AB0495 Subcutaneous methotrexate safety in RA patients (REMARCA trial materials). *Ann Rheum Dis.* 2015;74:1064.
36. Gridneva GI, Muraviev Y. AB0387 Efficacy of 12-month therapy with methotrexate solution for subcutaneous injection (SC MTX) in patients with early RA with different body mass index (BMI). *Ann Rheum Dis.* 2016;75:1037.
37. Gridneva G, Muraviev Y. AB0486 Subcutaneous methotrexate discontinuation in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2018;77:1404.
38. Griffin AJ, Erkeller-Yuksel F. Parenteral methotrexate should be given before biologic therapy. *Rheumatology (Oxford).* 2004;43:9.
39. Haibel H, Brandt HC, Song IH, Brandt A, Listing J, Rudwaleit M, et al. No efficacy of subcutaneous methotrexate in active ankylosing spondylitis: a 16-week open-label trial. *Ann Rheum Dis.* 2007;66:419–21.
40. Hameed B, Jones H. Subcutaneous methotrexate is well tolerated and superior to oral methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. *Int J Rheum Dis.* 2010;13:e83–4.
41. Hamilton RA, Kremer JM. Why intramuscular methotrexate may be more efficacious than oral dosing in patients with rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol.* 1997;36:86–90.
42. Hammond ABM. RA patients with inadequate response to oral mtx maintain satisfactory disease control and durable long-term response when switched to sc mtx monotherapy. *Ann Rheum Dis.* 2015;73 Suppl. 2:216.
43. Harris E, Ng B. Using subcutaneous methotrexate to prolong duration of methotrexate therapy in rheumatoid arthritis. *Eur J Rheumatol.* 2018;5:85–91.
44. Hattesoil M, Tribanek M, Gescher K. AB0494 Usability of a pre-filled pen for self-administration of subcutaneous methotrexate. *Ann Rheum Dis.* 2018;77:1407.
45. Hazlewood GS, Thorne JC, Pope JE, Lin D, Tin D, Boire G, et al. The comparative effectiveness of oral versus subcutaneous methotrexate for the treatment of early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2016;75:1003–8.
46. Hoekstra M, Haagsma C, Neef C, Proost J, Knuif A, van de Laar M. Bioavailability of higher dose methotrexate comparing oral and subcutaneous administration in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2004;31:645–8.
47. Huber A, Tuting T, Bauer R, Biebert T, Wenzel J. Methotrexate treatment in cutaneous lupus erythematosus: subcutaneous application is as effective as intravenous administration. *Br J Dermatol.* 2006;155:861–2.
48. Islam MS, Haq SA, Islam MN, Azad AK, Islam MA, Barua R, et al. Comparative efficacy of subcutaneous versus oral methotrexate in active rheumatoid arthritis. *Mymensingh Med J.* 2013;22:483–8.
49. Jundt JW, Browne BA, Fiocco GP, Steele AD, Mock D. A comparison of low dose methotrexate bioavailability: oral solution, oral tablet, subcutaneous and intramuscular dosing. *J Rheumatol.* 1993;20:1845–9.
50. Katz SJ, Leung S. Teaching methotrexate self-injection with a web-based video maintains patient care while reducing healthcare resources: a pilot study. *Rheumatol Int.* 2015;35:93–6.
51. Lafforgue P, Monjanel-Mouterde S, Durand A, Catalin J, Acquaviva PC. Lack of correlation between pharmacokinetics and efficacy of low dose methotrexate in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 1995;22:844–9.
52. Lambert CM, Sandhu S, Lochhead A, Hurst NP, McRorie E, Dhillon V. Dose escalation of parenteral methotrexate in active rheumatoid arthritis that has been unresponsive to conventional doses of methotrexate: a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2004;50:364–71.
53. Lee J, Pelkey R, Gubitosa J, Henrick M, Ganz M. The economic implications of different rheumatoid arthritis drug treatment pathways. *J Manag CareSpec Pharm.* 2016;22:S73.
54. Linde L, Hetland ML, Ostergaard M. Drug survival and reasons for discontinuation of intramuscular methotrexate: a study of 212 consecutive patients switching from oral methotrexate. *Scand J Rheumatol.* 2006;35:102–6.
55. Luchikhina E, Karateev D, Demidova N, Loukina G, Kanonirova M, Mouraviev Y, et al. Effect of fast escalation of the dose of subcutaneous methotrexate on the need for biological DMARDs in patients with very early and established rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2016;75:246.
56. Mainman H, McClaren E, Heycock C, Saravanan V, Hamilton J, Kelly C. When should we use parenteral methotrexate? *Clin Rheumatol.* 2010;29:1093–8.
57. Michaels RM, Nashel DJ, Leonard A, Sliwinski AJ, Derbes SJ. Weekly intravenous methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1982;25:339–41.
58. Michaud K, Pedro S. Methotrexate use in RA: What 17 years and 22,621 patients can teach us. *Ann Rheum Dis.* 2016;75:109–10.
59. Moitra RK, Ledingham JM, Hull RG, McCrae FC, Thomas AL, Shaban R, et al. Caveats to the use of parenteral methotrexate in the treatment of rheumatic disease. *Rheumatology (Oxford).* 2005;44:256–7.
60. Monjanel-Mouterde S, Lafforgue P, Blanc A, Catalin J, Acquaviva PC, Durand A. Bayesian calculation of methotrexate clearance after low dose intramuscular administration in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 1998;25:1276–81.
61. Muller RB, von Kempis J, Haile SR, Schiff MH. Effectiveness, tolerability, and safety of subcutaneous methotrexate in early rheumatoid arthritis: A retrospective analysis of real-world data from the St Gallen cohort. *Semin Arthritis Rheum.* 2015;45:28–34.
62. Müller-Ladner U, Rockwitz K, Brandt-Jurgens J, Haux R, Kastner P, Braun J, et al. Tolerability and patient/physician satisfaction with subcutaneously administered methotrexate provided in two formulations of different drug concentrations in patients with rheumatoid arthritis. *Open Rheumatol J.* 2010;4:15–22.
63. Myasoutova L, Lapshina S, Mukhina R. AB0401 Comparative efficacy of injection and tablet methotrexate forms in rheumatoid arthritis treatment. *Ann Rheum Dis.* 2016;75:1043.
64. Ng B, Chu A. Factors associated with methotrexate dosing and therapeutic decisions in veterans with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol.* 2014;33:21–30.
65. O'Connor A, Thorne C, Kang H, Tin D, Pope JE. The rapid kinetics of optimal treatment with subcutaneous methotrexate in early inflammatory arthritis: an observational study. *BMC Musculoskelet Disord.* 2016;17:364.
66. Oguey D, Kolliker F, Gerber NJ, Reichen J. Effect of food on the bioavailability of low-dose methotrexate in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1992;35:611–4.
67. Osman A, Mulherin D. Is parenteral methotrexate worth trying? *Ann Rheum Dis.* 2001;60:432.
68. Pachon J, Kivitz A, Heuer KU, Pichlmeier U. Successful self-administration of methotrexate in rheumatoid arthritis patients using a prefilled autoinjector pen. *Arthritis Rheum.* 2013;65:S572–3.
69. Przygodzka M, Sikorska-Siudek K, Radomski R, Bojanowski S. AB1211-HPR the use of subcutaneous methotrexate in Polish patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2017;76:1535.
70. Rau R, Schlessner B, Herborn G, Karger T. Long-term treatment of destructive rheumatoid arthritis with methotrexate. *The Journal of rheumatology.* 1997;24:1881–9.
71. Rau R, Herborn G, Menninger H, Sangha O. Radiographic outcome after three years of patients with early erosive rheumatoid arthritis treated with intramuscular methotrexate or parenteral gold. Extension of a one-year double-blind study in 174 patients. *Rheumatology (Oxford).* 2002;41:196–204.
72. Rawat R, Baghel SS, Thakran R, Messi C, Kapoor S, Garg S, et al. OP0192-HPR Teaching methotrexate self-injection technique to the patients in a routine rheu-

- matology out-patient clinic: Factors favouring or countering acceptability. *Ann Rheum Dis.* 2016;75:129.
73. Rutkowska-Sak L, Rell-Bakalarska M, Lisowska B. Oral vs. subcutaneous low-dose methotrexate treatment in reducing gastrointestinal side effects. *Reumatología.* 2009;47:207–11.
 74. Sames E, Li C, Roads E, Flanagan K, Zarkali A. AB0458 The effect of subcutaneously administered methotrexate on mean corpuscular volume in the treatment of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2014;73:959.
 75. Sampaio-Barros PD, Costallat LT, Bertolo MB, Neto JF, Samara AM. Methotrexate in the treatment of ankylosing spondylitis. *Scand J Rheumatol.* 2000;29:160–2.
 76. Saraux A, Hudry C, Zinovieva E, Herman-Demars H, Aouadi L, Arif A, et al. Use of auto-injector for methotrexate subcutaneous self-injections: high satisfaction level and good compliance in SELF-I Study, a randomized open-label, parallel group study. *Rheumatol Ther.* 2019;6:47–60.
 77. Schiff MH, Jaffe JS, Freundlich B. Head-to-head, randomised, crossover study of oral versus subcutaneous methotrexate in patients with rheumatoid arthritis: drug-exposure limitations of oral methotrexate at doses ≥ 15 mg may be overcome with subcutaneous administration. *Ann Rheum Dis.* 2014;73:1549–51.
 78. Schiff MH, Sadowski P. Oral to subcutaneous methotrexate dose-conversion strategy in the treatment of rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int.* 2017;37:213–8.
 79. Scott DG, Claydon P, Ellis C. Retrospective evaluation of continuation rates following a switch to subcutaneous methotrexate in rheumatoid arthritis patients failing to respond to or tolerate oral methotrexate: the MENTOR study. *Scand J Rheumatol.* 2014;43:470–6.
 80. Stamp LK, Barclay ML, O'Donnell JL, Zhang M, Drake J, Frampton C, et al. Effects of changing from oral to subcutaneous methotrexate on red blood cell methotrexate polyglutamate concentrations and disease activity in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2011;38:2540–7.
 81. Striesow F, Brandt A. Preference, satisfaction and usability of subcutaneously administered methotrexate for rheumatoid arthritis or psoriatic arthritis: results of a postmarketing surveillance study with a high-concentration formulation. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2012;4:3–9.
 82. Thompson RN, Watts C, Edelman J, Esdaile J, Russell AS. A controlled two-centre trial of parenteral methotrexate therapy for refractory rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 1984;11:760–3.
 83. Thornton C, Ong V, Ward J, Kennedy N, Steuer A. Comment on: Use of parenteral methotrexate significantly reduces the need for biological therapy. *Rheumatology (Oxford).* 2008;47:1438, author reply.
 84. Todoerti M, Carrara G, Olivieri IB, Scirè CA. THU0170 Adherence to parenteral methotrexate in rheumatoid arthritis is not a major issue and does not influence the occurrence of major cardiovascular events. *Ann Rheum Dis.* 2016;75:245–6.
 85. Wan J, Spence M, Niu F, Hui R, Cheng S, Saito L, et al. Evaluation of the effectiveness of injectable methotrexate for the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2017;69.
 86. Wegrzyn J, Adeleine P, Miossec P. Better efficacy of methotrexate given by intramuscular injection than orally in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2004;63:1232–4.
 87. Tugwell P, Bennett K, Bell M, Gent M. Methotrexate in rheumatoid arthritis Feedback on American College of Physicians guidelines. *Ann Intern Med.* 1989;110:581–3.
 88. Tugwell P, Bennett K, Gent M. Methotrexate in rheumatoid arthritis Indications, contraindications, efficacy, and safety. *Ann Intern Med.* 1987;107:358–66.
 89. GUIPCAR SEdRGdt. Guía de Práctica Clínica para el Manejo de la Artritis Reumatoide. Madrid; 2011.
 90. Lindsay KSS, Lesley H, Sarah M. Subcutaneous methotrexate is an effective alternative to biologic agents: results of a review of service provided. *Rheumatology (Oxford).* 2006;45:1124.